

METHOD FOR PREPARING A SOLID SUSTAINED RELEASE FORM OF A FUNCTIONALLY ACTIVE COMPOSITION AND THE DOSAGE FORM SO OBTAINED

Publication number: JP2503315T

Publication date: 1990-10-11

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/22; A61K31/138; A61K31/49; A61K31/52; A61K31/565; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38; A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/22; A61K31/138; A61K31/49; A61K31/519; A61K31/565; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38; (IPC1-7): A61K9/00; A61K31/135; A61K31/49; A61K31/52; A61K31/565; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38

- european: A61K9/20H6D4; A61K9/20H6F2; A61K9/20P

Application number: JP19880500587 19881123

Priority number(s): US19870124705 19871124

Also published as:



WO8904673 (A1)

EP0387300 (A1)

MX163553 (A)

EP0387300 (A0)

EP0387300 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for JP2503315T

Abstract of corresponding document: **WO8904673**

The invention is a sustained release dosage or delivery form, such as a tablet, pill, granule or the like capable of providing sustained release of a functionally active ingredient and the method for its manufacture. The invention comprises a matrix of a polymer containing functionally active ingredient and an excipient shaped into a form such as a granule, tablet or the like. Preferably the excipient is a microcrystalline cellulose.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公表特許公報(A)

平2-503315

⑬ 公表 平成2年(1990)10月11日

⑭ Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 審査請求有
 A 61 K 9/00 C 7624-4C 予備審査請求有 部門(区分) 3(2)
 47/32 C 7624-4C
 47/34 C 7624-4C※

(全 10 頁)

⑮ 発明の名称 機能的に活性な組成物の徐放性を有する固体形態物の製造法

⑯ 特 願 平1-500587

⑰ 翻訳文提出日 平2(1990)5月23日

⑱ 出 願 昭63(1988)11月23日

⑲ 国際出願 PCT/US88/04208

⑳ 国際公開番号 WO89/04673

㉑ 国際公開日 平1(1989)6月1日

優先権主張 ㉒ 1987年11月24日 ㉓ 米国(US) ㉔ 124,705

⑳ 発 明 者 マクギニティ, ジェームス ウ アメリカ合衆国テキサス州 78746 オースチン ダウニング レ
イリアム ーン 4209㉕ 出 願 人 ボード オブ リージエンツ アメリカ合衆国テキサス州 78701 オースチン ウェスト セブ
オブ ザ ユニバーシティ オ ンス ストリート 201
ブ テキサス システム

㉖ 代 理 人 弁理士 齊藤 武彦 外2名

㉗ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BG, BJ(広域特許), BR, CF(広域特許), CG(広域特
許), CH(広域特許), CM(広域特許), DE(広域特許), DK, FI, FR(広域特許), GA(広域特許), GB
(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KR, LK, LU(広域特許), MC, MG, ML(広域特許), MR(広
域特許), MW, NL(広域特許), NO, RO, SD, SE(広域特許), SN(広域特許), SU, TD(広域特許),
TG(広域特許), US

最終頁に続く

浄書(内容に変更なし)

請求の範囲

1. 投与量の機能的に活性な成分及び添加剤及び30℃
 ～150℃のガラス転移の温度を有するポリマーをブレ
 ンドして、原料製剤配合物とし(但し、該ポリマーは、
 該機能的に活性な成分を有するマトリックスを形成する
 に十分な量で存在する)、該原料製剤配合物の少なくとも
 も一部を、一定の形態物とするところの徐放性投与形態
 物の製造方法において、該投与形態物を投与した場合に
 該機能的に活性な成分のコントロールされ且つ徐放化さ
 れた放出性を有する剤型を与えるに充分な時間の間該ポ
 リマーのガラス転移の温度で又は該ガラス転移の温度よ
 りも高い温度で該一定の形態物を保持することを特徴と
 する方法。

2. 該原料製剤配合物中のポリマーが、ポリイソブチレ
 ン; アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシアルキルア
 クリル酸、ヒドロキシアルキルメタクリル酸またはそれ
 らのメチル、エチルまたはラウリルエステル類のポリマ
 ー類またはコポリマー類; ポリ(エチレンオキサイド)、
 セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレ
 ート、セルロースアセテートプロピオネート、エチルセル
 ロース; ポリヒドロキシアルコール類とジカルボン酸類
 とのポリエステル類; ポリエーテル類; セルロースアセ
 テートフタレート; α-β-ポリ乳酸、ポリグリコール酸、
 ポリ乳酸-ポリグリコール酸コポリマー類; ポリカプロ
 ラクトン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシ

バレレート; 及びポリエチレングリコール類; これらの
 混合物及びコポリマー類から選ばれたものであり、該投
 与形態物中1%～90%のポリマーを与えるものである
 請求の範囲第1項に記載の方法。

3. 該原料製剤配合物中のポリマーが、該投与形態物中
 5%～50%のポリマー及び1%～90%の添加剤及び
 5%～90%の機能的に活性な成分を与えるところの量
 で存在している請求の範囲第1項または第2項に記載の
 方法。

4. 該一定の形態物を1～12時間該ガラス転移の温度
 で又は該ガラス転移の温度より高い温度で保持すること
 からなる請求の範囲第3項に記載の方法。

5. 投与量の機能的に活性な成分及び添加剤及び該機能
 的に活性な成分を含有するマトリックスを形成するに充
 分な量のポリマー(但し、該ポリマーは30℃～150
 ℃のガラス転移の温度を有する)を混合したブレンド物
 を含有する一定の形態物からなる徐放性投与形態物にお
 いて、該一定の形態物は、充分な時間の間該ポリマーの
 ガラス転移の温度で又は該ガラス転移の温度より高い温
 度で加熱され、該一定の形態物を投与した場合に該機能
 的に活性な成分のコントロール化された放出性を与える
 投与形態物を提供するものであることを特徴とする徐放
 性投与形態物。

6. 該形態物が、1%～90%の添加剤及び5%～90
 %の機能的に活性な成分及び5%～50%のポリマーを

含有し、該ポリマーはポリイソブチレン；アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシアルキルアクリル酸、ヒドロキシアルキルメタクリル酸またはそれらのメチル、エチルまたはラウリルエステル類のポリマー類またはコポリマー類；ポリ（エチレンオキシド）、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートプロピオネート、エチルセルロース；ポリヒドロキシアルコール類とジカルボン酸類とのポリエステル類；ポリエーテル類、セルロースアセテートフタレート、 $\delta\delta$ -ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸コポリマー類；ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチレート；ポリヒドロキシバレレート；及びポリエチレングリコール；及びこれらの混合物及びコポリマー類から選ばれたものである請求の範囲第5項に記載の徐放性投与形態物。

7. 該ポリマーは、40℃～100℃のガラス転移の温度を有するものである請求の範囲第5項に記載の徐放性投与形態物。

8. 該添加剤が、微結晶セルロース、ラクトース、リン酸ジカルシウム、硫酸カルシウム、糖、微結晶セルロース、ガム類、メチルセルロース、でん粉、ポリビニルピロリドン及び粘土物質から選ばれたものである請求の範囲第5項、第6項または第7項のいずれか一つに記載の徐放性投与形態物。

9. 該投与形態物が、錠剤、ビーズ剤、マイクロカプセ

淨書(内容に変更なし)

明 細 書

機能的に活性な組成物の徐放性を有する固体形態物の製造法

本発明は、活性成分をコントロール放出及び遅延化して放出する投与剤型、すなわち錠剤、ビーズ剤等のような剤型を製造する方法及びその方法によつて製造されたコントロールされた放出性を持つ製剤に関する。

長期間に渡つて活性成分を徐放的に放出することを保証し、こうして体内で活性成分の濃度を一定に保つことを保証する固体医薬製剤あるいはその他の機能的に活性な製剤を製造することは知られている。これらの遅延化された放出性を有する剤型は、毎日投与されねばならない薬剤の投与数を減少せしめ、こうして顯著に治療法を簡素化することができる。通常遅延化された放出性を有する錠剤又はカプセル剤は、活性成分の放出を制御するところのコーティングでもつて与えられる。遅延化された放出能をコーティングに求めることの一つの欠点は、いかなる不注意に基づくコーティングの傷も、錠剤の割れもそのコーティングの完全性あるいは錠剤の表面部に重大な影響を与える、すなわちコーティングの障壁効果のいくらかを失なわしめるということにある。結果として、活性成分の放出特性が著しく変わり、多くの場合、徐放化された錠剤はもはや全然活性成分の遅延化され且つ連続した放出特性を有さなくなる。

加えて、割れ目の線のある錠剤は、部分的な用量に製

剤、ビーズ剤または顆粒剤である請求の範囲第8項に記載の徐放性投与形態物。

10. 該医薬として活性な成分がテオフィリン、キニジン、サルフェート、プロプラノロール、クロロフェニラミン、テストステロン及びエチニルエストラジオールから選ばれたものである請求の範囲第8項に記載の徐放性投与形態物。

剤を割つて特定の治療上の要請にあうようにすることができると知られている。この種の分割可能な錠剤は、容易且つ安全に分割されそして正確な用量、小片に割れた時でさえ正確な用量を保証するという要求を満たさねばならない。

マイクロカプセル化された製剤は、そのフィルム形成剤がしばしば一定の期間の後再現性のある放出速度を保つことを不可能にする連続的な相を形成するので完全にはコントロールされた放出という問題を解決するものではない。Kjornas et al. に与えられた米国特許第4,716,041号には、第一の内層のフィルム形成コーティングと第二の外層のフィルムコーティングからなるマイクロカプセル化製剤が教示されている。該被覆製剤は続いてその後加熱されると、内層のフィルム形成コーティングが時間と共に均一な拡散特性を持つ連続的な相を形成することを許容する。そのような多層コーティングプロセスは、製剤を高価なものにし、錠剤、キャプセル（capsule）及びその他の投与形態のためのコーティングの完全性の問題を解決していない。

活性物質がポリマーまたはマトリックス中に埋め込まれている経口投与することのできる医薬製剤は知られている。該マトリックスは徐々に溶解または崩壊され、医薬として活性な成分を放出する。この種の医薬製剤用原料調製物は、普通活性成分をポリマーと共に溶媒に溶解し、次いで溶媒を蒸発させ、次に固体混合物を造粒する

特表平2-503315(3)

ことにより製造される。しばしば、溶媒の除去及び造粒は、スプレードライ法により単一操作で行なわれる。

このタイプの医薬製剤は、ポリマーを通して活性成分を微細な分散された形態で分配し、そして溶解されるべき物質の表面積を大きくし、溶解プロセスを加速し且つ遅延化させないことを意図したものである。

米国特許第 4,547,359 号には、分割することのできるポリアクリレートベースの錠剤が、細かく砕かれたポリアクリレート物質中に加えられて分子的に分散して活性成分を有し、そして通常の錠剤用補助剤を有するところの該アクリレート物質から成る圧縮化された組成物から形成することができることが教示されている。しかしながら、この米国特許は、エマルジョンポリマー化法によりポリマー化されそして約 140 μm の粒径を有する特定のアクリレートを用いることが特に重要である。溶液法またはブロンクポリマー化法によるようなその他の方法によつて製造されたポリアクリレートは、該発明の目的には適していない。活性成分の遅延化された放出を保障するため、該ポリアクリレート物質中に埋め込んだ活性成分は、 $10^{-5} \sim 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{hr}$ の拡散係数を持たなければならない。しかし、医薬として活性な化合物をそのような狭い範囲の拡散係数に制限することは望ましくはない。

Ukigaya et al. に与えられた米国特許第 4,692,337 号には、水に溶解しないまたは僅かにしか水に溶

しているドラッグデリバリー錠剤が教示されている。

米国特許第 4,652,441 号には、ポリ乳酸でもつて濃縮化された油層を含有する水に可溶性の医薬成分をコントロールして放出するために適したマイクロカプセルまたはビーズが教示されている。

本発明は前行技術の方法が有する欠点を解消することである。本発明は、投与量の機能的に活性な成分及び添加剤及び約 30℃～約 150℃ のガラス転移の温度を有するポリマーをブレンドして、原料製剤配合物とし（但し、該ポリマーは該機能的に活性な成分を含有するマトリックスを形成するに充分な量で存在する）、該原料製剤配合物の少なくとも一部を、一定の形態物 (shaped form) とし、得られた投与剤を用いた時に該機能的に活性な成分のコントロールされ且つ徐放化された放出性を有する剤型を与えるに充分な時間該ポリマーのガラス転移の温度でまたは該ガラス転移の温度より高い温度で該一定の形態物を保持することから成ることを特徴とする徐放性投与形態物または徐放性デリバリー形態物の製造法に関する。

ポリマー類は、マトリックタイプ徐放性投与剤型を形成するのに有用であることは知られている。添加剤及び機能的に活性な成分の存在下にガラス転移の温度でまたはそれ以上の温度で保持された時約 30℃～約 150℃ のガラス転移温度を有するポリマーは、それが 5 重量 % より少ないものである時でさえ該活性成分をコントロ

解しないマトリックスをベースにした従来技術の製剤は、二種の欠点を有しており、それは該マトリックス物質の重量百分率は全重量の 50% 以上でなければならないこと及び薬剤の放出速度が時間と共に急激に低下することであることが教示されている。その代わりに、該米国特許は、100 部の活性成分すなわちテオフィリンを 5～200 部のエチルセルロースと乾燥混合し、その混合物を錠剤に圧縮することを教示している。

ポリ乳酸 (PLA) は、医薬成分を徐放化するのに用いられる良く知られた生物学的に許容される不溶性の高分子子体である。米国特許第 4,357,312 号には、医薬成分が、ポリ乳酸、溶媒及び水の混合物に溶解されているところの医薬成分を供与するに適した移植することのできるマトリックスが教示されている。該水分を凍結するとチャンネル（溝状の穴）を生じ、その後乾燥して溶媒及び水分を除去する。該凍結条件は医薬成分を均一に放出させるために注意深くコントロールされねばならない。

米国特許第 4,659,588 号には、ポリカルボン酸、ポリアミド、ポリ乳酸、ポリグリコール酸等を含有するコーティングを形成するのに有用なバイオ崩壊性のポリマーについての開示がある。

米国特許第 4,666,702 号には、中心部のコア（核）、及び熱可塑性のポリマー、例えばポリ乳酸、ナイロン、ポリグリコール酸等であるところのコーティングを含有

ール化され且つ徐放化された放出をなしうろということとを予想外にも発見した。熱に安定性を有することから約 40℃～約 100℃ のガラス転移の温度を有するポリマーが好ましく、熱帯性の気候のもとでの輸送や貯蔵の間での冷蔵は必要でないところのコントロール化され且つ徐放化された特性を持つ投与剤型を提供する。

本発明は、単一のマトリックス錠剤について開示されているけれども、本発明の範囲は、機能的に活性な成分及び添加剤及び約 30℃～約 150℃ のガラス転移の温度を有するいかなるポリマーから成るところの錠剤、ビード、マイクロカプセル、濃縮化ノンパレイル (non-pareil)、ピル剤、顆粒剤等のようなどんなマトリックス形態のものも含むものである。該形態を与えられたものは、その後他の投与剤型に再度作り変えることもできる。例えば、顆粒剤あるいは小さな丸剤はカプセル剤にすることもできるし、錠剤にすることもできる。

ポリマーの例としては、低密度（分枝鎖）または高密度（線状）ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ（プロピレン／エチレン）、ポリイソブチレンまたはそのより高分子のホモ鎖媒体、ポリ（エチレン／イソブチレン）、ポリ（イソブレン／イソブチレン）、エチレン／プロピレン／ジエンのテルポリマー類、メチルメタクリレートポリマー類またはアクリル酸、メタクリル酸またはヒドロキシアルキルアクリル酸またはヒドロキシアルキルメタクリル酸またはそれらのメチル、エチルまたはラウリ

ルエステル類からのポリマー類またはコポリマー類；ポリアクリロニトリル、ビニルアセテートホモポリマーまたはビニルアセレート、2-エチルヘキシルアクリレートまたはエチルアクリレートのコポリマー、ポリ(ビニルブチラール)、ポリ(植物油酸/エチレンジアミン)、ポリオキシメチレン、ポリ(エチレンオキサイド)、セルロースアセテート、アセテートブチレート、プロピオネート、アセテートプロピオネート、エチルセルロース、ポリ(エチレンテレフタレート)またはその他のポリヒドロキシアアルコールとジカルボン酸とのポリエステル類、ポリエーテル、ポリエステルまたはポリエステル/ポリアミドポリウレタン類、ポリジメチルシロキサンまたはその他のポリシリコン類、アリアルジグリコールカルボネートプレポリマー類またはフラン(furane)樹脂があげられる。さらなるポリマー類としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースアセテートブタレート、ポリビニルアセテートブタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースブタレート、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸、ポリグルタミン酸、ポリ酸無水物(polyanhydrides)、ポリエチレングリコール類またはポリプロピレングリコール類があげ

オフィリン、キニジイン(quinidine)サルフェート、プロブナノロール、クロロフェニラミン、テストステロン及びエタニル・エストラジオールから成る群から選ばれた医薬として活性を有する成分があげられる。

好適な市販のポリマー類としては、ポリグリコール酸、ポリ(α , β)乳酸及びポリ(α , β)乳酸-グリコール酸(85:15及び50:50のコポリマー類)の名称のもとにデュポン(DuPont)社から販売されているもの及び製品報告書「グリコリド エス・ジー・(Glycolide S.G.)」1988年5月及び「メディソルブ バイオリソルバブル ポリマーズ(Medisorb Bioresorbable Polymers)」1988年8月に記載されたものがあげられ、共に本明細書に参考として付け加えられる。該ポリマー類はまたそれぞれベリンガーインゲルハイム(Behringer Ingelheim)社の製品報告書「レソルバブル ポリエステルズ(Resorbable Polyesters)」においてポリ(グリコリド)、ポリ(α , β -ラクチド)またはポリ(D, L-ラクチド-コグリコリド)と呼ばれ、これもまた本明細書に参考として付け加えられる。該ポリマー類は一定の範囲の分子量及び固有粘度のもので得られる。

$\alpha\beta$ -ポリ乳酸(PLA)のようなポリマーは、ドライミキシング法、湿式造粒法のようないかなる有用な方法によつてもあるいは溶解系を用いて原料配合物中に加えることができる。その後配した方法では、ポリマーはメチ

られる。

該ポリマー類は、バイオ分解またはバイオ崩壊のいずれかのできるものであり、医薬として活性を有する化合物の放出をコントロールするために用いられるなら、医薬として許容されるものであることが望まれる。

特に望ましいポリマー類としては、ポリイソブチレン、アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシアアルキルアクリル酸、ヒドロキシアアルキルメタクリル酸またはそれらのメチル、エチルまたはラウリルエステル類のポリマー類またはコポリマー類があげられる。特にその他の望ましいポリマー類としては、ポリ(エチレンオキサイド)、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテート、プロピオネート、エチルセルロース、ポリヒドロキシアアルコール類とジカルボン酸類とのポリエステル類、ポリエーテル類、セルロースアセテートブタレート、 $\alpha\beta$ -ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸コポリマー類、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート及びポリエチレングリコール類があげられる。

本発明においては、いかなる機能的に活性を有する成分も使用することができ、医薬として活性な成分、フレーバー、香料(fragrance)、殺虫剤、除草剤、獣医用製品等のようなものが使用されうる。特に好ましいものとしては、医薬として活性を有する成分、好ましくはテレンクロライドに溶解され、次に機能的に活性な成分及び添加剤中に混合(ブレンド)される。潤滑剤または着色剤のようなその他の添加剤が任意に加えられてよい。本発明の意図している範囲では約30℃以上のガラス転移の温度を持ついかなるポリマーも包含される。しかし、150℃をこえるガラス転移の温度を有するポリマーは、機能的に活性な成分あるいは添加剤の分解を来たしうる。100℃以下のガラス転移の温度が、水和物のような多くの熱的に不安定な成分においての使用にあたり好ましい。

医薬として活性を有する化合物の投与剤を加熱することは、製薬上の基礎的な方法に全く反したことである。製薬分野の専門家は、絶対的に必要でないならそして明らかに必要でないなら投与剤を熱にさらすことは避けるし、活性化合物にさらされる熱を最小にするため冷却させるのである。

別の方法としては、該混合(ブレンド)は、結合用溶液として用いられるところの該ポリマーのラテックス性分散水性液を用いて湿式造粒することができる。次に空気乾燥された造粒物は、潤滑剤と混合され、一定の形態にされる。

該ポリマーとしてポリ乳酸を用いてこれらの方法のいずれかにより製造された鋭利化された裂剤の薬物の放出はきわめてすみやかなものである。30分以内に該薬物は完全に溶解用媒質中に放出せられる。ポリマーの量は

該配合物中で0%から増やした時には、何ら有意なその放出の遅延化は達成されない。

何らのポリマーも錠剤中にない場合には、錠剤の硬度は加熱時間が増えたと低下する。一方、ポリマーを含有している錠剤では加熱時間が増えたとその硬度は増加する。少なくとも15%のポリマーを含有する錠剤においてはその硬度は連続的に増大する。5%~10%のポリマーを含有する錠剤においてはその硬さはプラトーまで増加する。本発明の目的のため、すべての%は、重量%で示される。ポリマーの量は、機能的に活性を有する成分を含有するマトリックスを形成するに充分なものを使用してよく、好ましくは1%~90%のポリマーで充分であり、より好ましくは5%~50%のポリマーを使用することができる。不明細部において使用される用語「ガラス転移の温度でまたはガラス転移の温度をこえる温度でその一定の形態を維持する」とは、投与の前に通常の方法で加熱することを意図するが、圧縮段階で生ずる熱的な影響を含むものではない。

該原料配合物においてはいかなる通常の添加剤も使用することができる。該添加剤は、希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、吸着剤のような単一の機能のためあるいはそれらの機能を組合わせたもののために使用することができる。ラクトース、リン酸ジカルシウム、硫酸カルシウム、糖類、微結晶セルロース、ガム類、メチルセルロース、でん粉、ポリビニルピロリドン、粘土物質

の温度範囲に按つておこり、測定に用いられる実験法及び時間の尺度によつて異なる。ガラス転移の温度はまた可塑性剤、潤滑剤等のような使用される添加剤によつても変わる。転移温度以下では、ポリマー鎖の大部分は固定された配置を有し、鎖の僅かな移動または回転が起こっている。ガラス転移の温度を測定するために用いられる方法及び大部分のポリマーの報告されているその値は当業者に使用せられる標準的な参考書から得ることができる。本発明の目的のためには、ガラス転移の温度としてはポリマーが砕け易く、またはガラス質のまたは結晶性の固体であることを止めるところのそしてゴム状となるかあるいは流動し始めるところのポリマーの転点より下の温度があげられよう。

一定の形態になされ加熱されるがガラス転移の温度にまで加熱されていないところのPLA、機能的に活性な成分及び添加剤の形成された剤は普通溶解速度がでたらめである。さらに形成された剤の硬さは、ガラス転移の温度以下での加熱で低下する。しかし、そのガラス転移の温度にまたはガラス転移の温度以上に加熱した場合に、形成された剤は、マトリックスを形成する。それはその溶解速度に一致することになり、その硬さは増加する。さらに、溶解速度は、PLAの濃度が高くなると低下し、一定の形態にされた剤がガラス転移の温度でまたはそれ以上で保たれたところの時間の長さにもなつて低下する。

(slay)等のような普通の添加剤が、投与剤型にそれらの通常の寄与を与えるため当業者によつて選択されうるものである。該添加剤は1重量%~約90重量%の種々の量で用いることができる。

特に好ましい添加剤としては、アビスル(Avisol)の商品名でエフエムシーコーポレーション(FMC Corporation)から市販されている微結晶セルロースがあげられる。微結晶セルロースは、結合剤、希釈剤としてそして崩壊剤として用いるのに適している。微結晶セルロースのアビスルビーエイチグレード(Avisol PB grade)のものは、圧縮成形に用いるのに適している。圧縮用原料配合物として作用するに適した自由な流動性を持つ(free-flowing)粉末を保つ一方、微結晶セルロースが液体の成分を吸着するのを許容するところの製品は多孔性のものである。微結晶セルロースはまた溶解性の添加剤の迅速な崩壊速度と硫酸カルシウムのような不溶性の添加剤の非常に遅い崩壊速度との間の中間的な崩壊速度を与える。

ポリマー、すなわちポリ乳酸のようなポリマーは、そのガラス転移の温度以下では砕け易い。ガラス転移の温度(T_g)または第2次(second order)の転移温度とは、ポリマーが砕け易い物質(ガラス質状態)を、ラバー状(ゴム状)物質に変えるところの温度である。ポリマーのガラス転移の温度は分子量によつて変わる。ガラス転移は、不当の熱動態的な転移と異なり、二、三

次なる実施例は、当業者が本発明を実施するにあつての最良の形態を説明するものである。

実施例 1.

原料製剤配合物の製造

0%、5%、10%及び15%のPLAを含有する原料製剤配合物を製造した。使用された機能的に活性な成分は、テオフィリンであり、使用された添加剤は、Avisol PB 101ブランド微結晶セルロースであつた。0.5%のマグネシウムステアートを潤滑剤として加えた。75mgのテオフィリンを含有する300mgの投与単位量を、次なるものを含有する原料製剤配合物から錠剤圧縮機中で圧縮した：25%のテオフィリン、74.5%の潤滑剤及び0.5%の潤滑剤(0%PLA)；25%テオフィリン、69.5%添加剤、0.5%潤滑剤及び5%PLA；25%テオフィリン、64.5%添加剤、0.5%潤滑剤及び10%PLA；そして25%テオフィリン、59.5%添加剤、0.5%潤滑剤及び15%PLA。

本発明は、機能的に活性な成分としてテオフィリンを、添加剤として微結晶セルロースをそして潤滑剤としてマグネシウムステアートを用いて例示されているけれども、当業者にはいかなる適当な機能的に活性な成分も、添加剤も潤滑剤も使用しうことは明らかであろう。機能的に活性な成分の投与量はその活性及び徐放化された時間によつて広い範囲にわたつて変えることができる。一般的には5%~約50%の機能的に活性な成分が該マ

トリックス中に含有されることができる。

原料製剤配合物は、二つの方法、すなわち該PLAをメチレンクロライドに溶解し、その溶液を医薬として活性を有する成分及び添加剤の混合物（ブレンド）に加える方法（「有機（Organic）」法）または該PLAをラテックス状分散性水性液として取り込ませる方法（「ラテックス（Latex）」法）によつて製造された。ポリマーの有機溶液をガウリン（Gaulin）ブランドの実験室用ホモジナイザーで乳化することによりラテックス様水溶液を製造した。次に、有機溶媒を蒸発させて取り除いた。顆粒を空気乾燥した後飼育剤を原料製剤配合物に加え、3000gの錠剤を約5.5g〜6gの直接圧縮により成形した。PLAは55℃〜57℃のガラス転移の温度を有していた。

錠剤の硬さ、砕け易さ及び溶解速度（U.S.P. Method II）を測定した。その硬さ及び砕け易さは、表IA及びIBに結果を示した。溶解速度は、試験例2A〜6Cについて示した。小数点の右側の数字は、種々のレベルの変数を示し、0はコントロールを示している。

試験例1A：有機法で製造された錠剤について60℃で24時間までの加熱による硬度の変化の百分率を表IAに示した。

試験例1B：有機法で製造された錠剤の砕け易さを、PLA含有量及び加熱時間の関数として表IBに示した。

溶解性試験——表II

試験例6A、6B及び6C：5%PLA、10%PLA及び15%PLAを含有する錠剤を60℃で24時間までの間加熱した後のもののテオフィリン溶出速度を比較した。

これらのデータから、医薬として活性を有する成分の溶出速度は、原料製剤配合物中に付与されたポリ乳酸またはその他のポリマーの量、付与の方法、そして該錠剤をガラス転移の温度でまたはガラス転移の温度以上で保持されるところの時間によつてコントロールしうところは明らかである。

実施例2

各種のバイオ分解性を有するポリマーを含有する錠剤からの薬物の溶出特性への熱処理の及ぼす影響を測定した。特に指定のない限り、錠剤は、25%の機能的に活性な成分、60%Avicel PH 101微結晶セルロース及び15%のポリマーを含有する代表的な配合物から製造された。いかなる飼育剤も用いなかった。

機能的に活性な成分は、微結晶セルロースと5分間混合せしめられた。ポリマーをメチレンクロライドに溶解し、該ポリマーをマトリックス中に均一に分散させることにより顆粒を製造した。該顆粒を25℃で1晩空気乾燥し、Corros 実験室用圧縮機でもつて750gの圧力で5000gの重量に錠剤を圧縮した。加熱処理された錠剤を60℃で24時間加熱した。

使用されたポリマー：

試験例2A：溶媒法により製造された15%PLA錠剤をガラス転移の温度より低い、40℃で24時間までの間加熱したもののテオフィリン溶出速度を比較した。

試験例2B：溶媒法により製造された15%PLA錠剤をガラス転移の温度より僅かに高い、60℃で24時間までの間加熱したもののテオフィリン溶出速度を比較した。

試験例2C：溶媒法により製造された15%PLA錠剤をガラス転移の温度より僅かに高い、60℃で24時間までの間加熱したもののテオフィリン溶出速度を比較した。

試験例3A：溶媒法により製造された5%PLA錠剤を60℃で24時間までの間加熱したもののテオフィリン溶出速度を比較した。

試験例3B：溶媒法により製造された5%PLA錠剤を60℃で24時間までの間加熱したもののテオフィリン溶出速度を比較した。

試験例4：有機法により及びラテックス水溶液法により製造された10%PLA錠剤からのテオフィリンの溶出速度を、60℃で1時間または12時間加熱した後比較した。

試験例5A：5%PLA、10%PLA及び15%PLAを含有する錠剤（ラテックス水溶液法）を60℃で6時間加熱したもののテオフィリンの溶出速度を比較した。

ポリ（δδ-ラクチド）[Poly-(δδ-Lactide)]
高分子量(UT), T_g 35℃〜40℃, [PLA-BMW];
ポリ（δδ-ラクチド）低分子量, T_g 40℃〜45℃
[PLA-LMW]; ポリ（ε-ラクチド）, T_g 55℃〜60℃, [L-PLA]; ポリカプロラクトン300, m_p 60℃〜62℃, [PCL-300]; ポリカプロラクトン700, m_p 60℃〜62℃, [PCL-700].

本明細書で使用されたポリマー類の略号は〔〕内に示されている。

使用された機能的に活性を有する成分：

テオフィリン、
クロロフェニラミンマレエート、
プロプラノロール塩酸塩、
キニジンサルフェート

実施例1の方法に従つて熱処理されたマトリックス錠剤と熱処理されていないマトリックス錠剤の溶出速度を比較した。結果を表IIIに示した。

試験例1及び7は、溶出速度は、ポリマーのみの関数ではなく、添加剤及び/又は機能的に活性な成分もまた溶出速度をコントロールしている因子であることを示している。

試験例8では、光学活性ポリマーの場合、ラセミ体ポリマーでは効果があるところの活性成分のその同じ製剤配合物で効果がないということが驚くべきことにかわつた。この試験例は熱による処理の効果が予測のできない

ものであることを示している。

実施例 3.

前記したようにして25%テオフィリン、60% *Avicel PH 101* ブランド微結晶セルロース及び15%ポリマーを含有する錠剤を製造した。ポリマーは次のとおりである：試験例1、*De Pont Modisorb* 5050 ブランドの50:50ポリ(D, L)乳酸コ・グリコール酸ポリマー、[PLA:PGA]、*Tg* 60℃-65℃；試験例2、ポリエチレングリコール *MP 20000*、[PEG20M]；試験例3、*Rist Chemical* ポリインブタレン、[PIB]流動点(*pour point*) 112.5℃。時間(時間, hr)と共に放出されるテオフィリン%：試験例1、何らの加熱処理も加えないもの；10%、0.7時間；17%、1.3時間；25%、2時間；39%、4時間；49%、6時間；及び71%、12時間。試験例1、67℃で24時間加熱したもの；10%、0.7時間；18%、1.3時間；32%、2時間；39%、4時間；47%、6時間；及び60%、12時間。試験例2、何らの加熱処理も加えないもの；10%、0.5時間；17%、1時間；27%、2時間；88%、4時間；及び100%、6時間。試験例2、59℃で24時間加熱；10%、0.5時間；19%、1時間；39%、2時間；73%、4時間；及び94%、6時間。ここで、59℃で24時間加熱処理したPEG錠剤のテ

オフィリンの放出速度は、時間の一次関数であることは驚くべきことである。

試験例3、何らの加熱処理も加えないもの；50%、0.5時間；77%、1時間；98%、2時間；及び100%、4時間。

試験例3、24時間60℃で加熱；79%、0.5時間；92%、1時間；96%、2時間；及び97%；4時間。

ここで、放出速度は加熱処理にともない最初より大きなものとなるが、加熱処理されていない錠剤では放出がなくなつた後でも機能的に活性な成分が放出される程度に十分にゆっくりしたものである。

表 I A

PLA錠剤の硬度に及ぼす60℃加熱の影響

60℃での時間	最初の硬度に対する%			
	0%PLA	5%PLA	10%PLA	15%PLA
0	100	100	100	100
1	93	104	100	103
3	94	104	NA*	107
6	90	103	107	NA
12	85	104	107	108
24	87	104	105	110

NA：データなし(以下の表について同じ)

表 I B

PLA錠剤の砕れやすさに及ぼす60℃加熱の影響

60℃での加熱	砕けやすさの減少%			
	0%PLA	5%PLA	10%PLA	15%PLA
1	0.10	0.09	0.05	0.04
3	0.13	0.08	NA	0.03
6	0.12	NA	0.05	0.04
12	0.13	0.06	0.04	0.03
24	0.12	0.06	0.04	0.02

表 II
25%テオフィリンを含有する錠剤の放出速度

試験例	PLA ポリマー-%	加熱処理	放出速度																							
			0.5hr			1hr			2hr			3hr			6hr			12hr			24hr			48hr		
			%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
2A.0	15%	なし	98	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
2A.1	15%	1hr 40℃	28	39	52	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2A.2	15%	6hr 40℃	25	32	42	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2A.3	15%	24hr 40℃	24	30	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2B.0	15%	なし	98	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
2B.1	15%	1hr 60℃	22	31	40	50	63	80	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2B.2	15%	6hr 60℃	18	26	35	51	66	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2B.3	15%	24hr 60℃	16	23	33	50	64	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2C.0	15%	なし	98	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
2C.1	15%	1hr 60℃	22	30	40	45	64	82	95	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2C.2	15%	6hr 60℃	18	26	35	—	52	64	88	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2C.3	15%	24hr 60℃	16	23	33	—	50	63	79	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

表 II (続き)

試験例	PLA ポリマー-%	加熱処理	溶 出 %									
			% 0.5 hr	% 1 hr	% 2 hr	% 3 hr	% 6 hr	% 12 hr	% 24 hr	% 48 hr	% 0.5 hr	% 1 hr
3A.0	5%	なし	NA	98	100	100	100	100	100	100	—	—
3A.1	5%	1 hr 60°C	—	27	45	59	81	86	99	—	—	—
3A.2	5%	12 hr 60°C	—	26	44	58	80	85	98	—	—	—
3A.3	5%	24 hr 60°C	—	26	43	58	80	84	99	—	—	—
3B.0	5%	なし	98	100	100	100	100	100	100	—	—	—
3B.1	5%	1 hr 60°C	33	50	59	79	82	93	—	—	—	—
3B.2	5%	12 hr 60°C	32	44	58	79	80	93	—	—	—	—
3B.3	5%	24 hr 60°C	31	—	—	78	80	88	—	—	—	—
4L.1	10%	1 hr 60°C	21	—	74	—	—	92	—	—	—	—
4L.2	10%	12 hr 60°C	20	25	58	—	—	91	—	—	—	—
4O.1	10%	1 hr 60°C	20	25	45	—	—	80	—	—	—	—
4O.2	10%	12 hr 60°C	19	24	—	—	—	68	—	—	—	—

* 1分時間

表 II (続き)

試験例	PLA ポリマー-%	加熱処理	溶 出 %									
			% 0.5 hr	% 1 hr	% 2 hr	% 3 hr	% 6 hr	% 12 hr	% 24 hr	% 48 hr	% 0.5 hr	% 1 hr
5A.1	5%	1 hr 60°C	—	58	85	86	—	100	100	100	—	—
5A.2	10%	1 hr 60°C	—	22	43	67	—	75	100	100	—	—
5A.3	15%	1 hr 60°C	—	0	18	20	—	26	68	76	—	—
5B.1	5%	6 hr 60°C	24	—	46*	80	—	85	84	—	—	—
5B.2	10%	6 hr 60°C	20	—	38*	55	—	85	85	—	—	—
5B.3	15%	6 hr 60°C	9	—	21*	25	—	61	78	—	—	—
6A.1	5%	1 hr 60°C	58	—	90*	91	—	100	—	—	—	—
6A.2	5%	6 hr 60°C	24	—	52*	80	—	92	—	—	—	—
6A.3	5%	12 hr 60°C	23	—	40*	63	—	92	—	—	—	—
6A.4	5%	24 hr 60°C	22	—	40*	53	—	88	—	—	—	—

表 II (続き)

試験例	PLA ポリマー-%	加熱処理	溶 出 %									
			% 0.5 hr	% 1 hr	% 2 hr	% 3 hr	% 6 hr	% 12 hr	% 24 hr	% 48 hr	% 0.5 hr	% 1 hr
6B.1	10%	1 hr 60°C	—	21	46*	73	—	93	—	—	—	—
6B.2	10%	6 hr 60°C	—	18	37*	52	—	91	—	—	—	—
6B.3	10%	24 hr 60°C	—	16	31*	43	—	81	—	—	—	—
6C.1	15%	1 hr 60°C	10	—	—	32	—	69	82	98	—	—
6C.2	15%	6 hr 60°C	10	—	—	32	—	68	82	98	—	—
6C.3	15%	12 hr 60°C	10	—	—	32	—	68	82	97	—	—
6C.4	15%	24 hr 60°C	10	—	—	32	—	63	82	98	—	—

表 III

ポリマーからの機能的に活性な成分 (FLA) の
溶出速度に及ぼす加熱処理の影響

試験例	ポリマー	FLA	加熱 処理	溶 出 %									
				% 0.5 hr	% 1 hr	% 2 hr	% 4 hr	% 6 hr	% 14 hr	% 0.5 hr	% 1 hr	% 2 hr	% 4 hr
1	PLA(LBP)	デオフィリン	N	85	98	103	104	—	—	—	—	—	—
			Y	52	85	100	105	—	—	—	—	—	—
2	PLA(300)	デオフィリン	N	42	60	81	96	102	104	—	—	—	—
			Y	20	32	47	63	73	92	—	—	—	—
3	PLA(700)	デオフィリン	N	15	21	32	43	53	73	—	—	—	—
			Y	8	13	19	27	33	44	—	—	—	—
4	PLA(BMP)	クロルフェニ ラン	N	25	42	66	91	100	105	—	—	—	—
			Y	19	28	47	68	88	104	—	—	—	—
5	PLA(BMP)	キニジンサル フェート	N	15	25	37	54	66	87	—	—	—	—
			Y	11	16	25	36	48	64	—	—	—	—

平成2年6月21日

特許庁長官 吉田 文 殿

1. 事件の表示

PCT/US 88/04208

2. 発明の名称

機能的に活性な組成物の徐放性を有する固体形態物の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユニバー
シテイ オブ テキサス システム

4. 代理人

107

住所 東京都港区赤坂1丁目1番18号
赤坂大成ビル (電話 582-7161)

氏名 弁理士 (7175) 齊藤 武彦

5. 補正の対象

明細書、請求の範囲の翻訳文

6. 補正の内容

明細書、請求の範囲の翻訳文の浄書 (内容に変更なし)

特許庁
2.6.21
国際出願室

表 Ⅲ (続き)

試験例	ポリマー	FAT	加熱 処理	出 荷									
				% 0.5 hr	% 1 hr	% 2 hr	% 4 hr	% 6 hr	% 14 hr				
6	PLA (HMF)	プロパノロ -ル	N	43	59	79	98	101					
			Y	26	39	58	77	90					
7	PLA (LMP)	60% チオフイリン*	N	42	66	93	100	102	103				
			Y	21	42	74	97	101	103				
8	LPLA	チオフイリン	N	86	99	100	100						
			Y	86	98	100	100						

・ 60% チオフイリン、 25% 添加剤、 15% ポリマー

N : 加熱処理なし
Y : 加熱処理あり

国際調査報告

International Application No. PCT/US 88/04208

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (of several classifications, indicate only one)	
IPC4: A 61 K 47/00	
II. FIELD SEARCHED	
Minimum Documentation Searches	
Classification system	Classification Symbols
IPC4	A 61 K
Documentation Searches other than Minimum Documentation Searches to the extent that such documents are included in the Field Searched	
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Relevance to Claim No. 1
X	US, RE, 27107 (C. L. LEVESQUE) 30 March 1971, see column 5, line 51 - line 57; column 6, line 37 - line 46; claims 1,6
X	UA, A, 4226848 (T. NAGAI ET AL.) 7 October 1980, see claim 1
X	US, A, 4250163 (T. NAGAI ET AL.) 10 February 1981, see claim 1
X	US, A, 4059686 (W. TANAKA ET AL.) 22 November 1977, see claims 1,3
IV. CERTIFICATION	
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Issuance of the International Search Report
28th February 1989	
International Searching Authority	Signature of a Searching Officer
EUROPEAN PATENT OFFICE	

Form PCT/ISA/210 (last amended January 1988)

International Application No. PCT/US 88/04208

IV. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to Claim No.
X	US, A, 4308251 (J. M. DUNN ET AL.) 29 December 1981, see claim 1	1-3,5-6, 8-9
X	US, A, 4499066 (L. MORO ET AL.) 12 February 1985, see claims 1-3	1-3,5-6, 8-9
X	US, A, 4647599 (D. BEZZEGH ET AL.) 3 March 1987, see claims 1,4	1-3,5-6, 8-9
X	GB, A, 2031917 (VEB JENAPHARM) 30 April 1980, see claims 1,2,4,10,11	1-3,5-6, 8-9
X	EP, A2, 0240904 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 14 October 1987, see claims 1,4,5	1-3,5-6, 8-9
X	EP, A1, 0241178 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO.) 14 October 1987, see claims 1,3,4	1-3,5-6, 8-9
X	Patent Abstracts of Japan, Vol 4, No 182, C 35, abstract of JP 55-122726, publ 1980-09-20 (ASAHI KASEI KOGYO K.K.)	1-3,5-6, 8-9

Form PCT/ISA/210 (last amended January 1988)

This annex lists the patent family members relating to the patent document cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office (EPO) file as of 12/01/89. The European Patent Office is in no way liable for their participation which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US-RE- 27107	30/03/71	- NONE	
UA-A- 4226848	07/10/80	NONE	
US-A- 4250163	10/02/81	JP-A- 55118413 11/09/80 US-A- 4226848 07/10/80 DE-A-B, C 2908847 11/09/80 GB-A-B- 2042888 01/10/80 FR-A-B- 2450610 03/10/80 CH-A- 638987 31/10/83	
US-A- 4059686	22/11/77	FR-A-B- 2285896 23/04/76 DE-A-C- 2542158 01/04/76 JP-A- 51038412 31/03/76 GB-A- 1516359 05/07/78	
US-A- 4308251	29/12/81	GB-A-B- 2067072 22/07/81 BE-A- 886998 08/07/81 NL-A- 8100037 03/08/81 FR-A-B- 2473308 17/07/81 JP-A- 56103110 18/08/81 DE-A-C- 3100191 10/12/81 AU-D- 65976/81 16/07/81 LU-A- 83052 10/09/82 CA-A- 1140466 01/02/83 SE-A- 8100104 12/07/81 AT-A- 374681 25/05/84 CH-A- 646604 14/12/84 AU-A- 542824 14/03/85 SE-A-C- 447450 17/11/86	
US-A- 4499066	12/02/85	FR-A-B- 2510868 11/02/83 DE-A-C- 3228999 24/02/83 AU-D- 86606/82 10/02/83 JP-A- 58029717 22/02/83 BE-A- 894028 04/02/83 NL-A- 8203057 01/03/83 GB-A-B- 2107214 27/04/83 SE-A- 8204581 04/08/82 CH-A- 657046 15/08/86 CA-A- 1217721 07/02/87 SE-A-C- 454325 25/04/88	
US-A- 4647599	03/03/87	SE-A- 8405615 12/05/85 FR-A-B- 2554717 17/05/85	

For more details about this annex, see Official Journal of the European Patent Office, No. 13/87

This annex lists the patent family members relating to the patent document cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office (EPO) file as of 12/01/89. The European Patent Office is in no way liable for their participation which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US-A- 6647599	03/03/87	BE-A- 901007 05/05/85 GB-A- 2149413 12/06/85 DE-A- 3441308 23/05/85 NL-A- 8403447 03/06/85 CH-A- 665124 29/04/88 SE-B- 455571 25/07/88	
GB-A- 2031917	30/04/80	NL-A- 7906199 27/03/80 FR-A- 2436606 18/04/80 DE-A- 2930321 10/04/80 JP-A- 55055121 22/04/80 SE-A- 7907900 26/03/80 JP-A- 55066521 20/05/80 US-A- 4315909 16/02/82	
EP-A- 0240904	14/10/87	AU-D- 71413/87 15/10/87 DE-A- 3612212 15/10/87 JP-A- 62242630 23/10/87	
EP-A- 0241178	14/10/87	AU-D- 70616/87 01/10/87 JP-A- 62223112 01/10/87	

For more details about this annex, see Official Journal of the European Patent Office, No. 13/87

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 9

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 47/38
// A 61 K 31/135
31/49
31/52
31/565

C 7624-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C

⑥発明者 チヤング, クエイ-ツ

アメリカ合衆国テキサス州 78703 オースチン レーク オースチン
ブルバード 2501 アパートメント ビー206